

論文の内容の要旨

論文題目 核酸およびアミノ酸系抗ウイルス剤の効率的合成法の開発

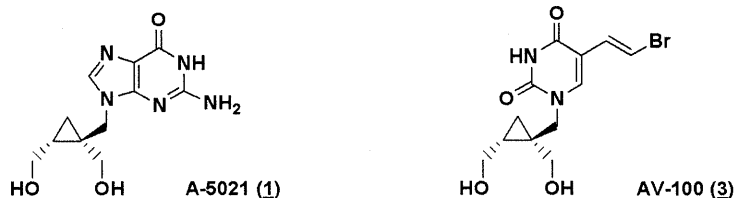
氏名 大西 智之

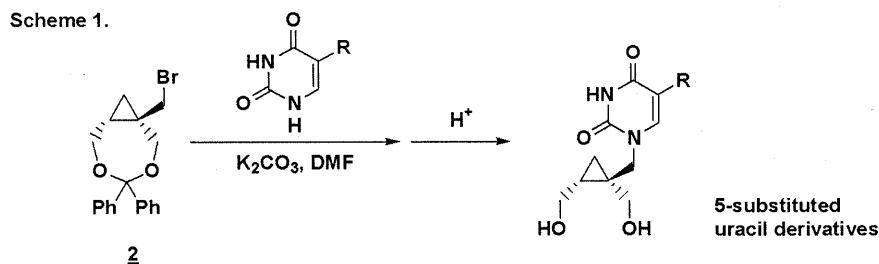
近年、医薬品や農薬などの生物活性化合物を光学活性体として合成する必要性が、強く叫ばれている。筆者は、光学活性エピクロロヒドリンやアミノ酸等の光学活性化合物を出発物質とし、汎用性や大量合成に適した合成反応や合成ルートを探索し、抗ウイルス剤およびその中間体の合成法を開発することができた。

1) 抗ヘルペシクロプロパンヌクレオシド A-5021 の類縁体の合成研究

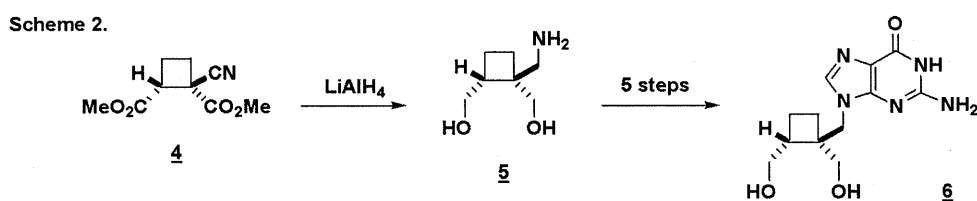
A-5021 (1) は疑似糖部位が光学活性シクロプロパンとなっているユニークな構造のグアニンヌクレオシドであり、優れた抗ヘルペス活性を有する。筆者は、抗ウイルス活性を有する新規化合物を見いだすことを目的に、A-5021 類縁体の合成研究を行った。

まず、A-5021 と同様に疑似糖部位が光学活性シクロプロパンであり、塩基部位の 5 位が置換されたウラシルヌクレオシド類縁体の一般的合成法を検討した。これまで報告された 1-アルキルウラシル誘導体の合成法では、ウラシルの 1 位をアルキル化した後、数段階の反応よりウラシルの 5 位に置換基を導入する必要がある。筆者は、5 位が置換された各種ウラシルを臭化物 (2) により 1-アルキル化することによって、A-5021 の各種ウラシル誘導体を短工程で簡便に合成した (Scheme 1)。合成された化合物の中で、5-(*E*)-ブロモビニルウラシル誘導体 (AV-100, 3) が、既存薬アシクロビルおよび A-5021 に比べ、優れた抗帯状疱疹ウイルス (VZV) 活性を示した。





さらに、A-5021 の疑似糖部位がシクロブタンとなった化合物の合成を行った。原料として α, α -ジブromoアジピン酸ジメチルとシアン化カリウムを反応させることによって得られるシアノ化合物(4)を用い、水素化アルミニウムリチウム還元を行ってアミンへと変換した(Scheme 2)。次いでシクロブチルメチルアミン(5)からグアニン環を形成することによって、目的のシクロブタン類縁体(6)を得ることができた。

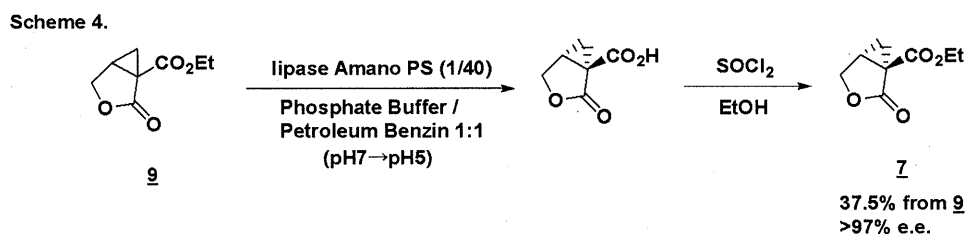
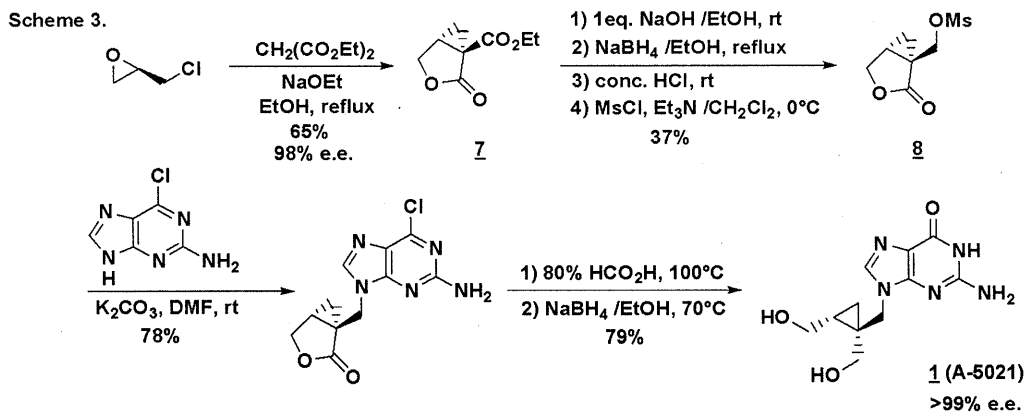


2) 抗ヘルペスシクロプロパンヌクレオシド A-5021 の工業的合成法の開発

A-5021 (1)の開発初期段階の合成法は、途中の中間体が不安定で精製が困難なこと、また高価な試薬を必要とすることがプロセス上大きな問題となっており、工業化に適したものではなかった。そこで筆者は、工業化可能な A-5021 の合成法の開発を検討した。

合成戦略上、次の2つの改良点が考えられた。すなわち、1)光学活性エピクロロヒドリンから調製されるシクロプロピルエステル(7)のラクトン環は A-5021 のジオール部位の前駆体とみなせるので、これをジオール保護体と考え、最後に還元する。それが可能ならば、ラクトン環より先にエチルエステル部分を還元して、生じるアルコール誘導体をアルキル化に用いることができる。また、2) そのアルコール誘導体(8)をプリン塩基のアルキル化剤として利用するが、実用上十分な安定性を有しているか、ということである。実際このような問題点を克服し、Scheme 3 に示すルートによって、目的の A-5021 (1)を合成することができた。このルートでは保護基を用いることなく短工程で A-5021 を合成でき、工業的生産にも十分適用可能である。

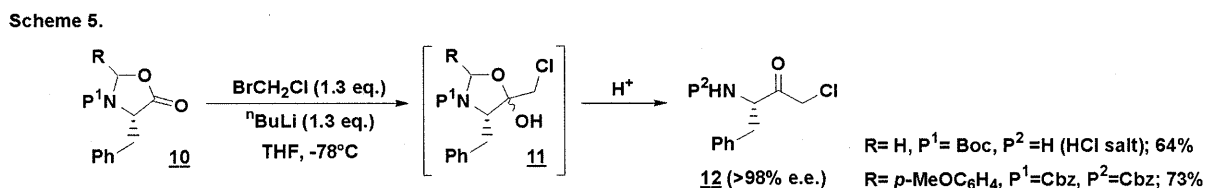
さらに、安価なラセミ体のエピクロロヒドリンを出発原料とし、合成中間体であるエチルエステル(9)のリパーゼによる不斉加水分解を利用して光学活性体(7)を得ることを検討した(Scheme 4)。種々のリパーゼによる加水分解の選択性の検討を行ったところ、アマノリパーゼ PS が良好な選択性を示すことを見出した。さらに、石油ベンジンとリン酸緩衝液 1:1 の2相系で pH 5 に調整しながら酵素反応を行うことにより、収率 75% (ラセミ体からは 37.5%)、97%以上の光学純度で、目的の光学活性エステル(7)を得ることができた。



3) *N*-保護アミノ酸エステルのカロメチル化による α -アミノ α' -クロロケトン類の工業的合成法の開発

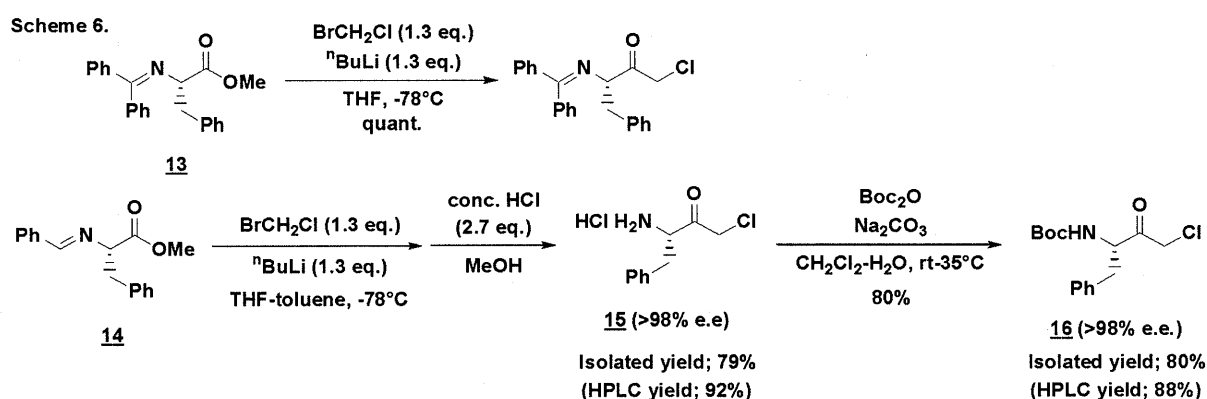
α -アミノ α' -クロロケトン誘導体は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ等の種々の阻害剤に見られるヒドロキシエチルアミン類縁体の有用な合成前駆体であり、このものの工業的に優れた合成法の開発が経済的な観点からも望まれている。筆者は、各種 *N*-保護アミノ酸エステルと ClCH₂Li (比較的安価な ⁿBuLi と BrCH₂Cl により *in situ* で調製) との反応によるカロメチル化を検討した。

N-保護アミノ酸エステルのカロメチル化の例としては既に 2 例が報告されているが、無保護の α -アミノ α' -クロロケトン合成する目的には適していない。筆者は最初に Boc-Phe-OMe に ClCH₂Li を作用させて、直接的に *N*-Boc 保護 α -アミノ α' -クロロケトンを得る検討を行ったが、大過剰の BrCH₂Cl と ⁿBuLi を用いても収率は 50% 以下であった。この *N*-Boc 保護アミノ酸エステルは、アミノ基上に一つ水素原子が残っていることが、収率の向上しない原因であると考えられる。そこで次に、アミノ基が二重に保護された化合物である、*N*-アルコキシカルボニル-3-オキサゾリジン-5-オン誘導体 (10) のカロメチル化を試みた。この場合には、小過剰の BrCH₂Cl および ⁿBuLi を用いるだけで目的の 5-カロメチル-5-ヒドロキシ-3-オキサゾリジン誘導体 (11) が得られ、さらに酸で加水分解することによって、収率良く高い光学純度を有する α -アミノ α' -クロロケトン誘導体 (12) を合成することができた (Scheme 5)。



次に H-Phe-OMe のカロメチル化に適応可能なアミノ基の保護基に関して検討を行い、アミノ基を

ジフェニルメチリデンによって保護した化合物(13)がクロロメチル化の有用な基質であることを見いだした(Scheme 6)。さらに、保護化試薬として安価なベンズアルデヒドを用いることを考え、アミノ基をベンジリデン保護した化合物である 14 についてもクロロメチル化を試みた。14 のクロロメチル化には、ベンズイミン部位への ClCH_2Li の付加や α 位のラセミ化が懸念される。しかし、14 のクロロメチル化を行い、次いで塩酸で保護基を加水分解したところ、イミンに対する付加やラセミ化を伴うことなく、79%と良好な収率で脱保護されたクロロメチルケトンの塩酸塩である 15 が得られた。これを Boc 化することによって、HIV プロテアーゼ阻害剤の有用な中間体である *N*-Boc 保護クロロメチルケトン(16)へと収率 80%で導くことができた。また、本プロセスはパイロットプラント製造を実施して、工業化可能であることが実証できた。



4) *N*-保護アミノ酸エステルのジハロメチル化に関する研究

N-保護アミノ酸エステルのジハロメチル化は報告例がなく、クロロメチル化との相違点に興味を持たれる。筆者は、各種 *N*-保護アミノ酸エステルとジハロメチルリチウムとの反応を検討した。

13 および 14 を反応基質として用いた検討の過程において、 α -アミノ α' -ジハロケトン誘導体は酸性条件下で不安定であり、*N*-保護基の掛け替えが困難であることが判った。そこで、クロロメチル化の反応基質としては不適であった窒素原子上に水素が一つ残っている Boc-Phe-OMe (17) の、ジハロメチル化を試みた。検討の結果、ジハロメタンと LDA を約 2 倍モル用い反応を行うことによって、ラセミ化を伴わずジハロメチルケトン(18)を得ることができた(Scheme 7)。生成物である 18 は、立体選択的に *erythro* β -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸に誘導できることが報告されており、HIV プロテアーゼ阻害剤の中間体として有用である。さらに、触媒として Pd/BaSO₄ を用いた 18 の水素化分解により、ハロメチルケトン(19)に誘導することができた。

